Aus der Abteilung für Laboratoriumsdiagnostik
von Hormon- und Stoffwechselstörungen
Direktor: Professor Dr. D. Gupta
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Einfluß einer langdauernden Gonadotropinzufuhr auf die Plasmaandrogenspiegel bei männlichen Dauerdialysepatienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Erhard Pfeiffer
aus Korntal

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523707_0071

Aus der Abteilung für Laboratoriumsdiagnostik
von Hormon- und Stoffwechselstörungen
Direktor: Professor Dr. D. Gupta
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Einfluß einer langdauernden Gonadotropinzufuhr auf die Plasmaandrogenspiegel bei männlichen Dauerdialysepatienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Erhard Pfeiffer
aus Korntal

1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. R. Lempp
1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Gupta
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. K. Hayduk

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung 1

B. Fragestellung 4

C. Krankengut 5

D. Methode 9

I. Extraktion 9
II. Säulenchromatografie 11
III. Radioimmunoassay 14
IV. Materialien 2o

E. Ergebnisse

I. Testosteron 22
II. 5α-Dihydrotestosteron 3o
III. 5α-Androstan-3 ,17 -diol 36

F. Diskussion 46

G. Zusammenfassung 51

H. Literaturverzeichnis 53

A. EINLEITUNG

Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz ist heute durch die intermittierende Dauerdialysebehandlung eine gute Rehabilitationsmöglichkeit gegeben. Das Ziel einer optimalen Dialysebehandlung kann daher heute nicht mehr nur in der Abwendung einer letalen Bedrohung bestehen, sondern es muß darüber hinaus versucht werden, die Lebensqualität des Patienten so gut wie möglich der eines Gesunden anzugleichen (53, 56).

Unter diesem Aspekt kommt der Sexualität der Patienten ein berechtigtes Interesse zu. Außerdem bestehen bei den Patienten Fragen hinsichtlich der Familienplanung, da trotz schwerwiegender Störung der vita sexualis die Fertilität nicht obligatorisch aufgehoben ist. Nach ZEBE et al. stellt das sexuelle Verhalten "einmal sicherlich einen empfindlichen Indikator für das psychisch-physische Wohlbefinden des Dialysepatienten dar; umgekehrt kann wiederum eine ungestörte vita sexualis einen wichtigen Beitrag zur Lebensqualität des Dialysepatienten darstellen" (54).

Geht man den Störungen der vita sexualis bei chronisch nierenkranken, dialysierten Männern nach, so finden sich hauptsächlich Störungen der Potenz, der Libido und der Fertilität (5, 13, 14, 45, 56). Außerdem werden Veränderungen der Skelettmuskulatur sowie vorübergehende Gynäkomastien beschrieben (47, 48).

Während Libido und Potenz bei optimaler Dialysebehandlung sich meist besserten, gelang die Beseitigung der Fertilitätsstörungen nur in wenigen Fällen und hing offenbar

auch von der Dauer der bestehenden Niereninsuffizienz ab (5, 56). Nun wurden von verschiedenen Autoren bei chronisch nierenkranken männlichen Patienten erniedrigte Plasmatestosteronwerte beschrieben (8, 13, 15, 16, 38, 46). Andere Arbeiten hatten wiederum gezeigt, daß eine physiologische Testosteronproduktion der Leydigzellen erforderlich ist, um die Spermiogenese in Gang zu setzen und aufrechtzuerhalten (5o, 52).

Man mußte also bei chronisch niereninsuffizienten Männern eine Störung der Testosteronproduktion in den Leydigzellen des Hodens annehmen. Die Ursache der Störung war umstritten. Anfänglich wurde angenommen, daß die Störung durch eine zu geringe Gonadotropinsekretion verursacht würde (35).

Diese Theorie würde niedrige Gonadotropinspiegel voraussetzen. Nun wurden aber von verschiedenen Autoren erhöhte LH- und FSH-Spiegel bei männlichen Dauerdialysepatienten beschrieben (9, 13, 15, 16, 38, 51, 55). Auf Grund dieser Werte nahm man eine direkte Schädigung der Leydigzellen bei chronisch niereninsuffizienten Männern an. Dafür sprechen auch die an Gonaden hämodialysierter chronisch nierenkranker Männer gefundenen morphologischen Veränderungen (5, 7, 45, 48). Offensichtlich reichen also die beschriebenen leicht erhöhten LH-Spiegel nicht aus, um eine normale Funktion der Leydigzellen aufrechtzuerhalten. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um eine spezifisch urämisch toxische Schädigung des Leydigzellsystems, die durch eine Dauerdialysebehandlung nicht beseitigt werden kann.

Von NIESCHLAG et al., MAURER et al. und VIVANCO et al. wurden Versuche beschrieben, durch Gabe von Human chorion

gonadotrophin (HCG), das in der endokrinologischen Wirkung und Zusammensetzung hauptsächlich dem LH entspricht, bei gesunden Männern, bzw. Männern mit verschiedenen Krankheitsbildern, einen Leydigzell-Funktionstest durchzuführen (37, 44, 54). Durch HCG wird hierbei nur die testikuläre, nicht aber die adrenale Testosteronproduktion beeinflußt. Dementsprechend wurde z. B. bei Kastraten durch HCG Gabe keine Stimulierbarkeit gefunden (43). Gesunde Männer hingegen sprachen auf die HCG Gabe mit einer Steigerung der Plasma-Testosteronspiegel auf mehr als das Doppelte der Ausgangswerte an.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurde bei dialysierten chronisch nierenkranken Männern die Stimulierbarkeit der Leydigzellen durch kurzzeitige HCG Gaben untersucht. Hierbei fand sich bei stark erniedrigten Ausgangswerten eine bedeutend verminderte Stimulierbarkeit gegenüber Normalpersonen (13, 15, 38, 46).

B. FRAGESTELLUNG

Wie in der Einleitung dargestellt, findet sich bei dialysierten chronisch nierenkranken Männern eine verminderte Stimulierbarkeit der Leydigzellen bei kurzdauernder HCG-Therapie. Diese Ergebnisse deuten auf eine funktionelle testikuläre Insuffizienz hin. In den vorliegenden Untersuchungen sollte geprüft werden, ob sich mit Hilfe einer langdauernden exogenen Zufuhr von Gonadotropinen (HCG) eine Normalisierung der Androgenproduktion erreichen läßt. Als Parameter für den Therapieerfolg dienten die Plasmakonzentrationen von Testosteron sowie dessen Metaboliten 5 Dihydrotestosteron (DHT) und 5α-Androstan-3α-17β-diol (A-diol). Ausgehend von Werten vor Stimulation der Leydigzellen durch HCG sollten die Plasmakonzentrationen dieser drei Androgene während einer länger dauernden Periode unter HCG-Zufuhr bestimmt werden.

C. KRANKENGUT

Das Krankengut umfaßte 13 männliche Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz verschiedener Ätiologie, bei welchen eine Dauerdialysebehandlung durchgeführt wurde. Anzeichen eines primären Hypogonadismus vor Manifestation der Niereninsuffizienz bestanden bei keinem der untersuchten Patienten. Auch fehlten eindeutige Zeichen eines Androgenmangels, wie Nachlassen des terminalen Haarwuchses oder eine auffällige Atrophie der Testes.

Bei 8 Patienten lagen vor Beginn der HCG behandlung Spermiogramme vor. Eine Kontrolluntersuchung fand bei diesen Patienten innerhalb eines Monats nach Beendigung der Behandlung statt (Tabelle 1o). Elf Patienten waren verheiratet, acht Patienten Väter gesunder Kinder.

Diätetisch wurde neben der Hämodialyse eine Eiweißzufuhr von o,8 bis 1,1 g/kg/Tag und eine hochkalorische Nahrung von 25oo bis 3ooo kcal/Tag angestrebt. Medikamentös erhielten die Patienten zusätzlich obligatorisch Eisen und Multivitaminpräparate, Phosphatresorptionshemmer (Aludrox R), sowie bei Bedarf Antihypertonika, Digitalis, Sedativa und Calcium. Anabole Steroide erhielt keiner der Patienten. Einen Überblick über die wichtigsten klinischen und laborchemischen Befunde dieser Patienten gibt Tabelle 1 und 2.

Um zu erkennen, ob sich die Androgenproduktion dieser Patienten durch eine langdauernde exogene Zufuhr von HCG stimulieren läßt, wurde allen Patienten jeweils 1 Stunde nach Beendigung der Dialysebehandlung während der ersten Therapiephase zweimal wöchentlich 2ooo IE HCG (Primogonyl^{R}) intramuskulär injiziert.

Auf diese Behandlung sprachen die Patienten unterschiedlich stark an. Daher wurden zwei Gruppen gebildet. Bei der ersten Gruppe (7 Patienten) dauerte diese erste Therapiephase 4 Wochen, bei der zweiten Gruppe (6 Patienten) 8 Wochen. Nach einer Pause von 2 bis 3 Wochen wurde dann die Therapie mit einer reduzierten Dosis von einmal wöchentlich 2ooo IE HCG weitergeführt. Diese zweite Therapiephase dauerte in der ersten Gruppe 12 Wochen und in der zweiten Gruppe 8 Wochen. Der gesamte Beobachtungszeitraum umfaßte 119 Tage (ca. 4 Monate).

Zur Bestimmung der Hormone wurde den Patienten jeweils vor Beginn der Dialysebehandlung (zwischen 6 Uhr und 7 Uhr) Blut abgenommen und 1 bis 2 ml Plasma entweder innerhalb 24 Stunden weiterverarbeitet oder bis zur Weiterverarbeitung tiefgefroren aufbewahrt. Der konstante Zeitpunkt der Blutentnahme schließt Verfälschungen der Werte durch etwaige Tagesschwankungen (43) aus. Der ersten Abnahme vor Beginn der HCG Zufuhr folgten dann regelmäßige Abnahmen in 7 bis 14tägigem Abstand.

Pat.		A	HD	Gewicht		Hb	Hk	EW	Kreat.		Harnst.	
				a	b	a	a	b	a	b	a	b
J.G.	v	36	18o	62,5	61,o	6,1	18,6	7,4	16,6	4,3	192	36
	n		212	65,5	63,1	6,2	19,4	7,5	14,4	4,5	199	46
H.J.	v	4o	152	6o,7	58,3	7,3	22,4	6,8	15,4	5,4	153	36
	n		183	61,3	58,4	1o,5	31,2	7,7	16,8	5,o	175	38
F.S.	v	31	44	59,8	57,6	13,3	39,1	8,3	11,2	3,9	115	22
	n		74	58,4	56,6	1o,o	3o,4	7,2	12,9	4,9	116	24
D.K.	v	39	65	66,9	65,3	8,3	25,9	7,5	17,2	5,9	2o8	57
	n		98	67,5	66,4	7,7	23,4	7,6	15,5	4,1	148	28
E.B.	v	49	81	69,o	66,2	8,1	23,7	7,7	16,4	6,6	184	56
	n		11o	69,3	67,9	9,9	29,7	7,9	17,2	5,3	192	41
G.M.	v	29	82	59,9	55,5	9,6	27,o	9,6	14,5	6,5	2o2	62
	n		1oo	59,3	56,1	8,9	22,6	7,5	13,1	7,2	186	92
K.A.	v	37	54	72,1	7o,5	5,6	17,1	6,9	22,6	8,3	165	58
	n		72	74,4	71,3	9,o	26,1	6,9	21,4	7,4	198	6o

Tabelle 1: Klinische und laborchemische Daten der Patienten von Gruppe 1 (A = Alter, HD = Anzahl der Dialysen, Hb = Hämoglobin in g%, Hk = Hämatokrit in %, EW = Gesamteiweiß im Serum in g%, Kreat. = Kreatinin in mg%, Harnst. = Harnstoff in mg%, a = vor, b = nach Hämodialyse, v = vor, n = nach HCG Behandlung)

Pat.		A	HD	Gewicht		Hb	Hk	EW	Kreat.		Harnst.	
				a	b	a	a	b	a	b	a	b
B.F.	v	47	71	59,7	59,o	6,o	19,o	7,2	23,4	9,7	286	12o
	n		99	59,7	6o,o	6,3	19,5	7,7	16,8	3,9	165	3o
B.Z.	v	25	384	61,2	59,8	9,3	27,7	9,1	19,6	5,3	177	3o
	n		414	59,8	58,o	11,o	32,3	8,4	19,8	5,8	163	34
W.R.	v	65	2o2	75,o	72,6	9,o	27,o	8,o	15,3	7,2	159	55
	n		232	76,o	73,o	12,o	3o,2	7,8	17,4	7,2	213	7o
F.H.	v	4o	374	7o,6	67,8	13,2	4o,6	8,6	15,8	4,2	17o	26
	n		4o4	67,8	67,o	14,1	4o,7	9,o	17,6	5,2	219	42
L.K.	v	54	113	89,7	86,5	8,7	25,1	8,o	21,8	11,7	254	13o
	n		146	87,o	85,2	8,5	24,9	7,2	15,6	5,4	184	46
W.R.	v	5o	28[x]	78,5	75,5	8,3	24,6	7,o	12,o	5,8	132	52
	n		58	8o,o	76,6	8,1	22,9	6,8	-	2,3	-	95

Tabelle 2: Klinische und laborchemische Daten der Patienten von Gruppe 2
(A = Alter, HD = Anzahl der Dialysen, Hb = Hämoglobin in g%, Hk = Hämatokrit in %, EW = Gesamteiweiß im Serum in g%, Kreat. = Kreatinin in mg%, Harnst. = Harnstoff in mg%, a = vor, b = nach Hämodialyse, v = vor, n = nach HCG Behandlung, x = altes Krankenblatt nicht auffindbar)

D. METHODE

Die Bestimmung der drei Sexualhormone Testosteron, DHT und A-diol gliedert sich in drei Schritte. Zuerst werden die Steroide aus dem Plasma extrahiert. Als zweites werden sie dann durch Säulenchromatografie gereinigt und aufgetrennt. Den dritten Schritt stellt die quantitative Bestimmung der Hormone durch den Radioimmunassay dar.

I. Extraktion

1 ml Plasma wird in ein Spitzglas mit Schliffkopf pipettiert (Eppendorf Pipetten). Für die Messung der Recovery werden zu jeder Probe ungefähr 6oo cpm radioaktiv markiertes H3-Testosteron, H3-Dihydrotestosteron und H3-5α-Androstan 3α,17β-diol zupipettiert. Diese Hormone sind in o,o5 ml Äthanol gelöst und entsprechen einer Menge von etwa 5 pg Hormon (NIESCHLAG). Von jedem radioaktiv markiertem Hormon wird dann noch einmal die gleiche Menge in je ein Packard-Zählröhrchen mit 1o ml Szintillationsflüssigkeit pipettiert und sofort im Liquidszintillationscounter die cpm gemessen. Die hierbei gefundenen Werte entsprechen dann 1oo % der Recovery. Damit kann dann später der Verlust berechnet werden, der bei der Extraktion und der Säulenchromatografischen Trennung der Hormone auftritt. Hierbei verhalten sich nämlich endogenes und radioaktiv markiertes Hormon gleich (RAAF).

Nachdem die Proben kurz auf dem Rotamix geschüttelt wurden, werden sie für 3o Minuten in einem Wärmeschrank bei 37°C inkubiert. Danach werden o,o2 ml 1n NaOH dazupipet-

tiert, um die Proteinbindung der Hormone zu lösen. Anschließend werden die Proben nocheinmal kurz auf dem Rotamix geschüttelt.

Jetzt werden zu jeder Probe 6 ml Essigsäureäthylester zupipettiert und jedes Gläschen 5 bis 6 Minuten lang intensiv auf dem Rotamix geschüttelt. Nach dem anschließenden 1o Minuten langen Zentrifugieren bei 1ooo UpM hat sich das Plasma unten im Spitzglas abgesetzt. Jetzt kann die Essigsäureäthylesterphase in ein zweites Spitzglas dekantiert werden.

Das zurückgebliebene Plasma wird jetzt nochmals mit 6 ml Essigsäureäthylester wie vorher beschrieben extrahiert, zentrifugiert, und der Überstand in ein drittes Spitzglas dekantiert. Jetzt hat man pro Probe zwei Extraktionsüberstände in zwei Spitzgläsern. Nun gibt man in jedes Glas 1 ml Aqua dest. und schüttelt die Gläser auf dem Rotamix, um die restlichen wasserlöslichen Substanzen zu entfernen.

Die wasserphase wird mit einer Pasteurpipette abpipettiert. Insgesamt wird zweimal mit Aqua dest. ausgewaschen. Jetzt werden die beiden Essigsäureäthylesterphasen zusammengebracht und bei 3o°C eingedampft.

II. S ä u l e n c h r o m a t o g r a f i e

Die Trennung der Steroidhormone erfolgt säulenchromatografisch mit Quickfit Säulen Typ Cr 11/1o und einer Säulenfüllung von Sephadex LH 2o. Das Laufmittel ist ein Gemisch aus Hexan, Methanol und Essigsäureäthylester im Verhältmis 95 : 5 : 5 Vol : Vol : Vol.

Zur Vorbereitung der Säulenfüllung werden zunächst 1o g Sephadex LH 2o in 1oo ml Laufmittel aufgeschwemmt und mehrere Minuten geschüttelt. Dieser Ansatz muß dann mindestens drei Stunden stehen (Sephadex Gel Filtration in Theory and Practice).

Vor dem "Packen" der Säule muß diese je zweimal mit Aqua bidest., Methanol und Laufmittel gewaschen und durchgespült werden. Mit einer 1o ml Pipette mit Pipettierball kann dann die Sephadexemulsion vorsichtig in die Säule pipettiert werden. Hierbei muß darauf geachtet werden, daß das Gel ständig mit Laufmittel bedeckt ist, und der Auslaufhahn der Säule geöffnet bleibt, um eine gleichmäßige Füllung der Säule zu gewährleisten. Die Füllungshöhe der Säule beträgt 1o cm. Beim Füllen der Säule muß darauf geachtet werden, daß keinerlei Lufteinschlüsse im Sephadex Gel auftreten. Auf die Säule wird jetzt ein Vorratsgefäß aufgeschaltet, das ca. 1oo ml Laufmittel aufnehmen kann. Nun wird die geschichtete Säule mit ca. 12o ml Laufmittel gespült. Dabei kann nochmals die exakte Füllhöhe kontrolliert und das Gel auf etwaige Lufteinschlüsse überprüft werden.

Nachdem die Säule soweit vorbereitet ist, kann der eingedampfte Extrakt in o,1 ml Laufmittel gelöst und mit einer Eppendorf Pipette vorsichtig auf das Gel aufgetragen wer-

den. Der Flüssigkeitsspiegel des Laufmittels muß dabei vorher knapp unter die Obergrenze des Gels abgelassen werden. Nun wird das Extraktglas mit einer anderen Pipette nochmals mit o,1 ml Laufmittel ausgespült und diese Flüssigkeit mit der ersten Pipette auf die Säule aufgetragen. Diese zwei Plasmaextraktlösungen läßt man nun ebenfalls bis knapp unter die Obergrenze des Gels einsickern und schichtet dann mit einer Pasteurpipette vorsichtig etwa die gleiche Menge Laufmittel darüber; dabei darf kein Gel aufgewirbelt werden! Ist dies auch eingesickert, kann vorsichtig der Laufmittelspiegel mit einer Pasteurpipette wiederhergestellt werden und gleichzeitig das erste Auffangläschen unter die Säule gestellt werden. Jetzt wird wieder das Vorratsgefäß vorgeschaltet und das Eluat in der später beschriebenen Weise gesammelt. Die gesammelten Hormonfraktionen werden anschliessend eingedampft.

Mit einer Säulenfüllung können in der oben beschriebenen Weise vier Trennungen durchgeführt werden. Zwischen jeder Trennung muß die gefüllte Säule mit ca. 1oo ml Laufmittel gespült werden.

Die Bestimmung der Trennfolge und der Menge der einzelnen Fraktionen geschieht folgendermaßen: Auf jede Säule wird ein Gemisch der drei zu trennenden radioaktiv markierten Hormone aufgetragen. Das Eluat wird milliliterweise gesammelt und hiervon jeweils o,5 ml in ein Zählrohr mit 1o ml Szintillationsflüssigkeit gegeben und im Liquidszintillationscounter gemessen. Anschließend wird jedes radioaktiv markierte Hormon einzeln aufgetragen, das Eluat wie oben gesammelt und gemessen. Dadurch können die bei der Gemischtrennung erhaltenen Gipfel identifiziert werden und den entsprechenden Hormonen zugeordnet werden.

Für die drei Hormone ergibt sich dabei folgendes Fraktionsdiagramm: siehe Abbildung 1

Fraktion Nr.	1	2	3	4	5	6
ml	o-21	22-33	34-35	36-45	46-49	5o-61
Hormon	-	DHT	-	Testo	-	A-diol

Die Fraktionen 1, 3 und 5 werden verworfen.

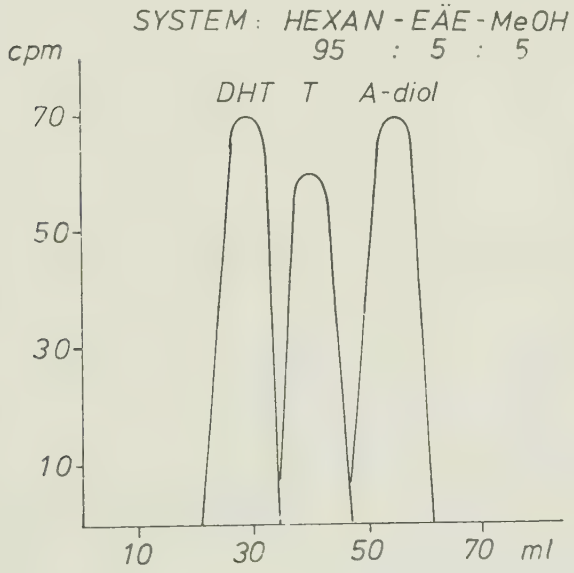

Abb. 1: Trennfolge von DHT, Testosteron und A-diol durch Säulenchromatografie mit Sephadex LH 2o

III. Radioimmunoassay

1959 wurde die Methode der quantitativen Bestimmung eines Hormons durch Radioimmunoassay von BERSON und YALOW zum erstenmal beschrieben. Durch Isotopenmarkierung des Hormons konnte die spezifische Antigen - Antikörper - Reaktion, auf der die ganze Methode beruht, quantitativ messbar gemacht werden. Folgendes Schema kann das Prinzip etwas verdeutlichen:

$$Ak \begin{cases} + Ho \rightleftharpoons Ak\text{-}Ho \text{ (Komplex)} \\ + Ho^x \rightleftharpoons Ak\text{-}Ho^x \text{ (Komplex)} \end{cases}$$

Ak = Antikörper
Ho = jeweiliges Hormon
Ho^x = jeweiliges Hormon radioaktiv markiert

Das jeweilige Hormon stellt in dieser Reaktion das Antigen dar. Voraussetzung für die analytische Anwendung von Antikörpern ist nun, daß sich radioaktiv markiertes (Ho^x) und unmarkiertes Hormon (Ho) in Bezug auf die Bindungsfähigkeit an den Antikörper nicht unterscheiden. Der zur Bestimmung verwendete Antikörper besitzt nur eine begrenzte Anzahl von Bindungsstellen für das jeweilige Antigen (=Hormon). Die Anzahl der Stellen kann durch die Konzentration des Antikörpers vorgegeben werden. Der Antikörper kann sowohl markiertes als auch unmarkiertes Hormon binden. Es besteht aber eine kompetitive Hemmung , das heisst, markiertes und unmarkiertes Hormon konkurrieren um die Bindungsstellen des Antikörpers. Ist nun die gleiche Menge Ho^x und Ho vorhanden, so entsteht auch gleichviel $Ak\text{-}Ho^x$ und Ak-Ho. Je grösser die Menge an Ho ist, um so weniger Moleküle Ho^x können dann an den Antikörper gebunden werden, und um so höher ist der ungebundene Anteil an Ho^x. Wenn nun in einem Ansatz die Menge

des Antikörpers und die des radioaktiv markierten Hormons konstant sind, so ist der an den Antikörper gebundene Anteil umgekehrt proportional der zugegebenen Menge an nicht markiertem Hormon.

Die Menge an Ak-Ho^X Komplex kann im Liquidszintillationscounter gemessen werden. Vorher muß aber das freie Ho^X und Ho durch ein Aktivkohle-Dextran Gemisch aus der Reaktion entfernt werden. Die prozentuale Bindung lässt sich jetzt aus dem Verhältnis Ak-Ho^X : Ho^X berechnen. Gibt man definierte Mengen des unmarkierten Hormons in einer Versuchsreihe zu, so ist es möglich eine Eichkurve zu erstellen, an Hand derer dann auch die Menge endogenen Hormons einer Probe abgelesen werden kann. Diese Eichkurve wird bei jedem Ansatz des Radioimmunoassay in Parallelansätzen neu bestimmt.(Eichkurven der für diese Arbeit gemachten Radioimmunoassays siehe Abb. 2 bis 4).

Ansatz des Assay:
Für die Standardkurve werden in zwei mal elf Zentrifugengläser definierte Mengen des jeweiligen unmarkierten Hormons pipettiert.
Für Testosteron:
2xo, 2x1o, 2x2o, 2x5o, 2x1oo, 2x2oo, 2x3oo, 2x4oo, 2x5oo, und 2x1ooo pg unmarkiertes Testosteron.
Für DHT:
2xo, 2x5, 2x1o, 2x2o, 2x5o,2x1oo, 2x2oo, 2x3oo, 2x4oo, und 2x5oo pg unmarkiertes DHT.
Für A-diol:
2xo, 2x1o, 2x2o, 2x5o, 2x1oo, 2x15o, und 2x2oo pg unmarkiertes A-diol.
Bis 1oo pg wird aus Lösungen von 1ng/ml pipettiert, ab 2oo pg aus Lösungen von 1o ng/ml.Zwei Röhrchen bleiben zur Bestimmung des Totalwertes leer.

Das pipettierte Hormon wird vorsichtig im Wasserbad (35°C) eingedampft. Die weiteren Schritte sind bei der Eichkurve und den zu messenden Proben gleich: Das getrennte, eingedampfte Hormon wird in 1 ml Methanol p.a. gelöst. 1oo ul davon werden zur Bestimmung der Recovery in ein Packard - Zählröhrchen mit 1o ml Szintillationsflüssigkeit pipettiert und im Liquidszintillationscounter gezählt (mind. 2 x 1o Min.).

Für den Assay werden in zwei Zentrifugengläser jeweils 1oo ul der getrennten Proben pipettiert (bei A-diol 2oo ul für Recovery und 3oo ul + 5oo ul für den Assay). Die Assayproben werden ebenfalls vorsichtig eingedampft. Jetzt hat man also pro Hormon zwei mal elf Gläschen für die Eichkurve und pro Patientenserum je zwei Gläschen zur Bestimmung der jeweiligen Hormonmenge.

In jedes Gläschen werden 5oo ul radioaktiv markiertes Hormon (gelöst in o,1 % Gamma-Globulin Kochsalz-Lösung, Ansatz siehe unten) mit einer Aktivität von 1o ooo cpm pipettiert. Dieser Ansatz wird in den Kühlraum gestellt(4°C). Nach zehn Minuten werden in alle Gläschen - bis auf die zwei für den Totalwert - 5oo ul Antikörper 1 : 3o ooo gelöst in o,1 % Gamma-Globulin-Kochsalz-Lösung pipettiert. In die zwei Gläschen für den Totalwert werden statt des Antikörpers 5oo ul o,1 % ige Gamma-Globulin-Kochsalz-Lösung pipettiert.

Sämtliche Proben werden nun auf dem Rotamixer gründlich durchgeschüttelt und mindestens zwölf Stunden bei 4°C stehengelassen. Da der Antikörper sehr wärmeempfindlich ist, dürfen nach seiner Zugabe die Proben auf keinen Fall noch einmal aus dem Kühlraum herausgenommen werden. Jeder Arbeitsgang, an dem der Antikörper beteiligt ist, muß unbedingt im Kühlraum erfolgen.

Als nächster Schritt werden in jedes Röhrchen 2oo ul Kohle-Dextran Gemisch (Ansatz siehe unten) pipettiert. Nur in die zwei Gläschen für den Totalwert kommen statt dessen 2oo ul o,1 %ige Gamma-Globulin-Kochsalz-Lösung. Sämtliche Proben werden auf dem Rotamixer gut geschüttelt und in Zentrifugeneinsätze gestellt. In diesen läßt man sie zehn Minuten stehen und zentrifugiert sie dann bei 25oo Upm zwanzig Minuten lang.

Aus jedem Gläschen werden nun 5oo ul in Zählröhrchen mit 1o ml Szintillationsflüssigkeit pipettiert. Die Zählröhrchen werden gut verschlossen und gründlich geschüttelt. Anschliessend müssen sie vier bis fünf Stunden stehengelassen werden, da sich beide Phasen (Gamma Globulin Lösung und Szintillationsflüssigkeit) nur langsam mischen. Dann werden die Proben im Liquidszintillationscounter mindesten zweimal fünf Minuten gezählt.

Die Eichkurve erhält man, indem man den Totalwert als 1oo Prozent nimmt und für die zweimal zehn Standardwerte die prozentuale Bindung ausrechnet und aufzeichnet (Abb. 2 bis 4). Jetzt kann man für jede Probe die prozentuale Bindung ausrechnen und auf der Kurve die entsprechenden Hormonmengen ablesen. Die endgültige Hormonmenge erhält man aus der Formel:

$$\frac{\text{pg aus Eichkurve} \times 1oo\,\% \times 1oo \times 1o}{\%\ \text{Recovery} \times \text{ml für RIA} \times 1ooo} \quad \text{ng/1oo ml Serum}$$

Recoverywerte der vorliegenden Arbeit:
Testosteron: 67,o94 $\pm$ 8,o2 % (n = 17o)
DHT: 56,o18 $\pm$ 5,43 % (n = 165)

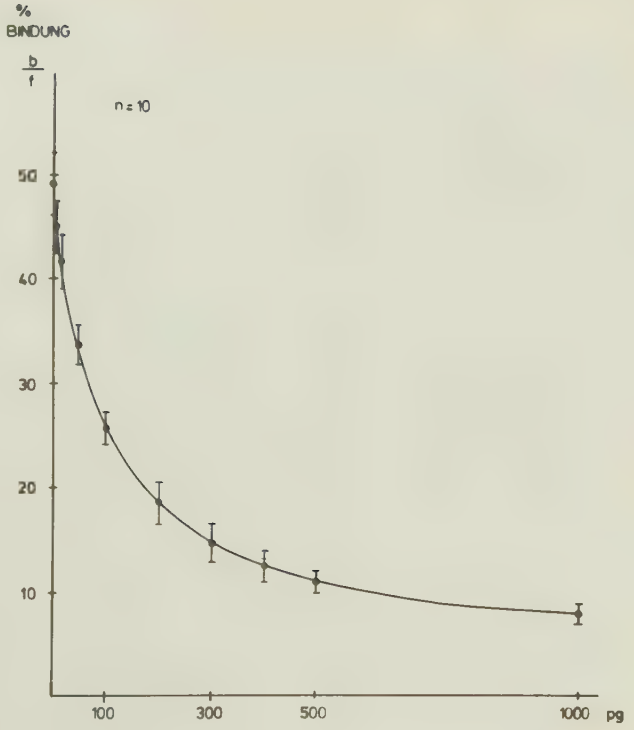

Abb. 2: Eichkurve für RIA Testosteron
(Mittelwerte ± s)

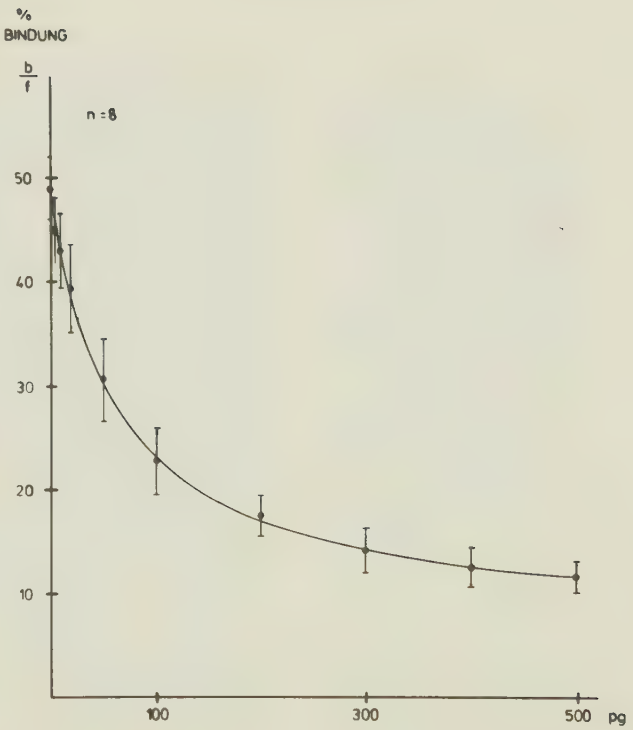

Abb. 3: Eichkurve für RIA DHT
(Mittelwerte ± s)

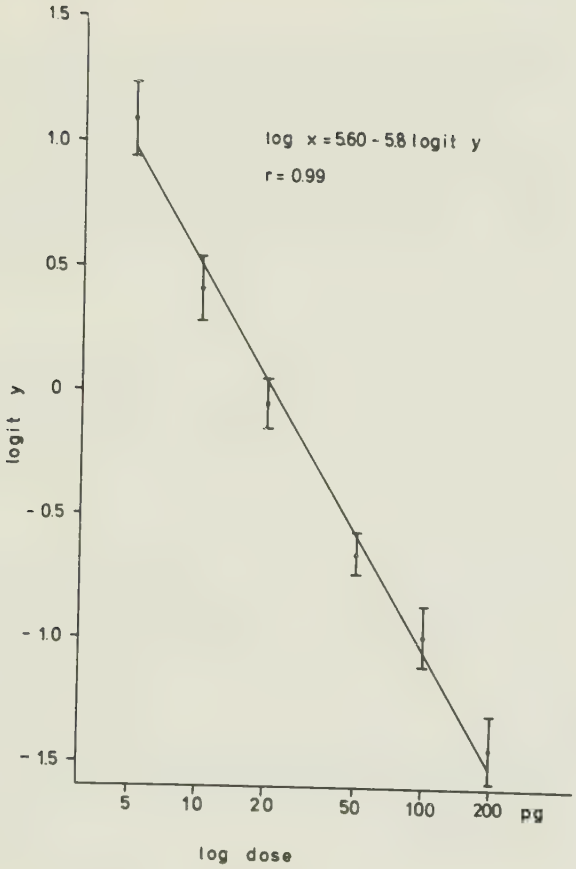

Abb. 4: Eichkurve für RIA A-diol

IV. Materialien

Folgende Reagenzien mit dem Reinheitsgrad "zur Analyse" wurden von der Firma Merck bezogen: Toluol, n-Hexan, Methanol, Äthanol, Essigsäureäthylester, Dimethyl-POPOP ($C_{26}H_{2o}N_2O_2$). Das 2,5 Diphenyloxazol (PPO) stammte von der Firma Packard. Sephadex LH 2o und Dextran T 7o waren von Pharmacia Fine Chemicals Uppsala. Norit A, die Aktivkohle aus Holz, wurde von Serva Feinbiochemica Heidel erg bezogen.

Das Gamma Globulin hatte die Bezeichnung Bovine Cohn Fraction II, Stock Nr. BG II, Approx. 99 % Gamma und wurde von der Firma Sigma Chemical Company hergestellt. Das Biotest Serum Institut lieferte die o,9 %ige Kochsalzlösung.

Von den radioaktiv markierten Hormonen stammte das (1ß,2ß(n)-H3) Testosteron und das 5α-Dihydro-(1α,2α(n)-H3) testosteron von Amersham Buchler, Braunschweig. Das 5α-Androstan-3α,17ß-diol (1,2-H3 (n)) wurde von NEN Chemicals GmbH bezogen. Die Standardsteroide für die Eichkurven stammten von den Firmen E. Merck AG, Darmstadt und British Drughouses Ltd., Pook/England. Das Antiserum stellte Dr. E. Nieschlag freundlicherweise zur Verfügung (Chargen Nr. EN 12-6/8-9/1).

Reagenz-Ansätze:

Szintillationsflüssigkeit: 1o g PPO
2oo mg POPOP in
2 l Toluol p.a. lösen.

Aktivkohle-Dextran-Gemisch: 5o mg Norit A
5o mg Dextran T 7o
2o ml Gamma Globulin-Kochsalzlösung

Gamma Globulin-Kochsalzlsg.: 5oo ml o,9 %ige Kochsalzlsg.
5oo mg Gamma Globulin

Zur Säulenchromatografie wurden Säulen der Firma Quick-fit Laborglas GmbH, Wiesbaden, Typ Cr 11/1o verwendet.

Die Messung der Radioaktivität einzelner Proben erfolgte in einem Tri-Carb-Szintillationszähler 3oo3 der Firma Packard.

E. ERGEBNISSE

I. Testosteron

Vor HCG Gabe lagen die durchschnittlichen Plasmatestosteronwerte der dreizehn untersuchten Dialysepatienten deutlich niedriger als die Werte einer Kontrollgruppe von zwölf gesunden Männern (Abb.5). Mit 98 ± 1o6 ng/1oo ml bei den Dialysepatienten zu 585 ± 182 ng/1oo ml bei der normalen Vergleichsgruppe ist dieser Unterschied signifikant ($p < o,oo1$). Dieser Befund wird durch frühere Untersuchungen bestätigt.

Nach Gabe von 2 x 2ooo IE HCG i.m./Woche (= 1. Therapiephase) stiegen die Werte im Durchschnitt auf 714 ± 422 ng/1oo ml (nach 17 Tagen) und 643 ± 448 ng/1ooml (nach 35 Tagen) an. Dabei fiel auf, daß die Patienten unterschiedlich stark auf die HCG Therapie ansprachen.

Sechs Patienten zeigten einen nur schwachen Anstieg ihrer Testosteronspiegel: von 327 ± 54 ng/1oo ml vor Beginn der HCG Zufuhr auf 387 ± 46 ng/1oo ml nach 17 Tagen und 361 ± 91 ng/1oo ml nach 35 Tagen HCG Zufuhr. Diese sechs Patienten wurden im weiteren Verlauf zu einer Gruppe zusammengefasst(Gruppe 2).

Bei den sieben anderen Patienten ergaben sich nach 17 bzw. 35 Tagen HCG Therapie Testosteronwerte, wie sie bei Normalpersonen ohne HCG Stimulation zu erwarten sind. Vier Patienten erreichten Werte über 1ooo ng/1oo ml , drei zwischen 6oo und 1ooo ng/1oo ml. Im Durchschnitt stiegen die Werte dieser sieben Patienten (Gruppe 1) von 273 ± 137 ng/1oo ml vor HCG Therapie auf 955 ±411 ng/

1oo ml nach 17 Tagen bzw. 886 ± 497 ng/1oo ml nach 35 Tagen HCG Zufuhr.

Nachdem bei den sieben Patienten der Gruppe 1 diese Werte nach 17 bzw. 35 Tagen HCG Zufuhr erreicht waren, wurde bei diesen Patienten die HCG Therapie ausgesetzt. Dies führte zu einem prompten Abfall der Testosteronspiegel auf Werte (249 ± 167 ng/1oo ml), die von den Ausgangswerten vor HCG Gabe (273 ± 137 ng/1oo ml) nicht mehr sinifikant verschieden waren (Abb.6). Die Therapiepause dauerte in der ersten Gruppe vom 35. bis zum 49. Tag.

Dann begann hier die zweite Therapiephase mit 1 x 2ooo IE HCG/Woche. Während dieser zweiten Therapiephase, die zwölf Wochen dauerte, stiegen die Testosteronspiegel nicht mehr so stark an. Es wurden zwar noch viermal Werte über 1ooo ng/1oo ml erreicht (Tab.3), aber im Durchschnitt lag der Höchstwert jetzt bei 698 ± 427 ng/1oo ml nach 56 Tagen. Danach sanken die Werte wieder ab und lagen mit 235 ± 3o ng/1oo ml nach 1o5 und 3o2 ± 125 ng/1oo ml nach 119 Tagen wieder in Höhe der Ausgangswerte vor HCG Zufuhr (Abb. 6).

Bei der zweiten Gruppe von Patienten ergaben sich erst nach 49 bzw. 56 Tagen HCG Zufuhr (2 x 2ooo IE HCG/Woche) Testosteronspiegel, die, verglichen mit der Kontrollgruppe gesunder Männer ohne HCG, im Normbereich lagen: 651 ± 362 ng/1oo ml nach 49 Tagen und 69o ± 517 ng/1oo ml nach 56 Tagen (Abb.7). Drei Patienten erreichten dabei Werte über bzw.um 1ooong/1oo ml (Tab.3). Allerdings war der Anstieg in dieser Gruppe (von 327 ± 54 ng/1oo ml vor HCG auf 69o ± 517 ng/1oo ml nach 56 Tagen HCG) nicht so deutlich, wie in der ersten Gruppe (von 273 ± 137 ng/1ooml vor HCG auf 955 ± 411 ng/1oo ml nach 17 Tagen HCG).

Nach Absetzen der HCG Therapie nach 56 Tagen fielen hier wie in Gruppe 1 die Plasmatestosteronwerte prompt ab. Mit 198 ± 138 ng/1oo ml lagen die Mittelwerte dabei sogar niedriger als die Mittelwerte vor Beginn der HCG Zufuhr (327 ± 54 ng/1oo ml).(Abb.7). Die Therapiepause dauerte in der Zweiten Gruppe vom 56. bis zum 7o. Tag.

In der zweiten Therapiephase wurden hier wie in der ersten Gruppe 1 x 2ooo IE HCG/Woche i.m. gespritzt. Diese zweite Phase dauerte acht Wochen. Auch hier stiegen die Plasmatestosteronwerte wieder an und erreichten sogar am 91. Tag mit 7o8 ± 436 ng/1oo ml ihren höchsten Wert. Doch konnten, wie schon in Gruppe 1, diese hohen Werte nicht über längere Zeit aufrechterhalten werden. Schon nach 98 Tagen waren die Werte mit 21o ± 7o ng/1oo ml wieder unter dem Ausgangswert angelangt und blieben auf diesem Niveau bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (237 ± 72 ng/1oo ml am 1o5. Tag; 212 ± 7o ng/1oo ml am 119. Tag). (Abb.7)

Insgesamt zeigt sich in beiden Gruppen das gleiche Bild: Ein mehr oder weniger schneller Anstieg der Plasmatestosteronwerte in der ersten Therapiephase, ein prompter Abfall nach Absetzen der HCG Zufuhr, ein erneuter Anstieg in der zweiten, längeren Therapiephase, der aber nicht aufrechterhalten werden kann. Am Ende der zweiten Therapiephase liegen die Werte beider Gruppen wieder auf bzw. sogar unter dem Ausgangsniveau (Abb. 5, 6,7).

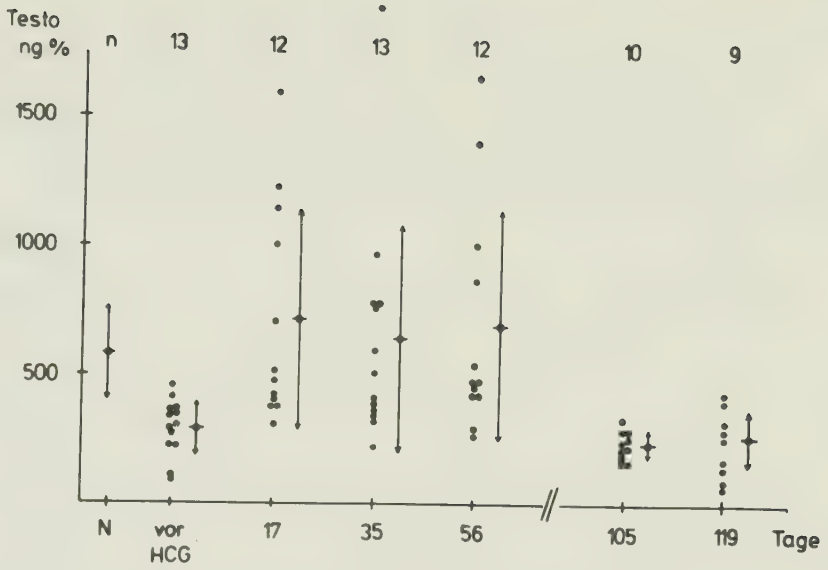

Abb. 5: Plasmatestosteronspiegel der 13 Patienten vor und während der HCG Behandlung (Mittelwerte ± s)
N = Normalgruppe

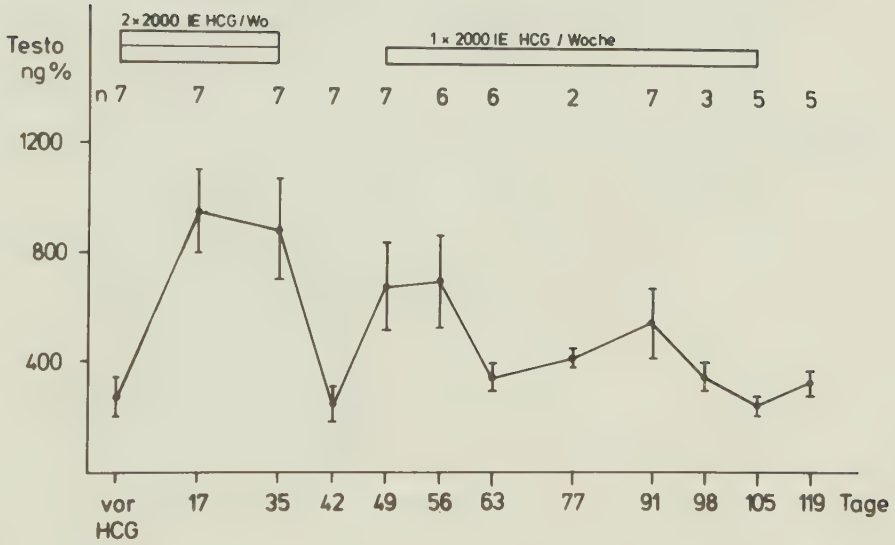

Abb. 6: Plasmatestosteronspiegel (Mittelwerte ± SEM) vor und während HCG Behandlung - Gruppe 1

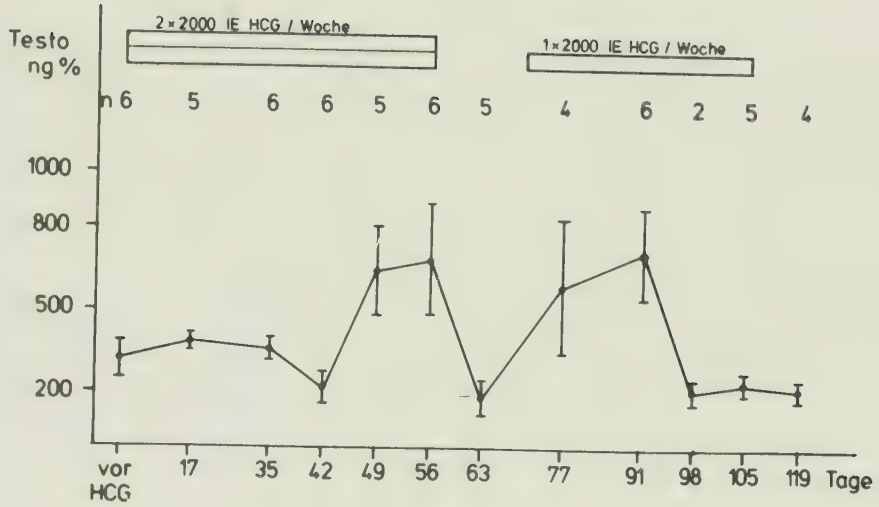

Abb. 7: Plasmatestosteronspiegel (Mittelwerte ± SEM) vor und während HCG Behandlung - Gruppe 2

Pat.	J.G.	H.J.	F.S.	D.K.	E.B.	G.M.	K.A.	B.F.	B.Z.	W.R.	F.H.	L.K.	W.R.
vor HCG	414	282	462	112	1o4	3o5	231	3oo	23o	367	35o	366	35o
nach HCG													
17	16oo	479	1oo8	1145	7o5	515	1233	-	388	39o	312	433	414
35	783	598	785	1929	974	763	369	51o	328	37o	385	339	231
42	131	243	254	166	234	6o4	1o8	354	135	372	115	193	147
49	7o1	935	1334	37o	88o	119	523	1o87	4o2	998	-	451	319
56	468	1415	47o	1oo8	545	-	282	872	455	43o	1666	433	284
63	395	369	18o	487	4o9	-	229	433	69	-	16o	143	184
7o	418	19oo	443	425	63o	-	-	361	2o9	338	456	44o	213
77	-	-	387	-	438	-	-	-	361	521	-	166	1342
84	461	323	2oo	365	3o1	-	-	464	95o	322	178	231	121o
91	537	-	572	226	847	-	-	657	1526	492	569	257	8o8
98	367	382	-	245	-	-	-	-	-	-	177	-	243
1o5	212	234	192	257	282	-	-	-	174	293	17o	222	33o
119	319	187	431	161	412	-	-	-	288	-	169	254	14o
Tage	Gruppe 1							Gruppe 2					

Tabelle 3: Plasmatestosteronwerte (ng/1oo ml) vor und nach HCG Behandlung

	Gruppe 1 + 2	n	Gruppe 1	n	Gruppe 2	n
vor HCG	298 ± 1o6	13	273 ± 137	7	327 ± 54	6
nach HCG						
17	714 ± 422	12	955 ± 411	7	387 ± 46	5
35	643 ± 448	13	886 ± 497	7	361 ± 91	6
42	235 ± 14o	13	249 ± 167	7	219 ± 114	6
49	677 ± 369	12	695 ± 4o1	7	651 ± 362	5
56	694 ± 452	12	698 ± 427	6	69o ± 517	6
63	278 ± 143	11	345 ± 117	6	198 ± 138	5
7o	53o ± 469	11	763 ± 641	5	336 ± 1o7	6
77	535 ± 41o	6	412 ± 36	2	598 ± 517	4
84	455 ± 328	11	33o ± 95	5	559 ± 422	6
91	598 ± 52o	1o	545 ± 254	4	7o8 ± 436	6
98	283 ± 88	5	331 ± 75	3	21o ± 47	2
1o5	237 ± 53	1o	235 ± 3o	5	237 ± 72	5
119	263 ± 1o9	9	3o3 ± 125	5	212 ± 7o	4
Tage						

Tabelle 6: Testosteronspiegel im Plasma (Mittelwert ± s) bei den Patienten der Gruppe 1 + 2 vor HCG Gabe und 17 - 119 Tage nach HCG Gabe (Therapiepause Gruppe 1 vom 35. - 49. Tag, Gruppe 2 vom 56. - 7o. Tag)

II. 5α-Dihydrotestosteron (DHT)

Die Ausgangswerte vor HCG Behandlung lagen bei den dreizehn Dialysepatienten im Durchschnitt mit 98 ± 25 ng/1oo ml überraschenderweise signifikant (p o,oo5) höher als bei der Kontrollgruppe gesunder Männer (55 ± 16 ng/1oo ml) (Abb. 8). Unter der HCG Therapie war keine Erhöhung der DHT-Durchschnittswerte zu erkennen; die durchschnittlichen Plasma-DHT-Werte sanken sogar eher (Abb. 8).

Dies zeigt sich auch, wenn man beide Gruppen getrennt betrachtet. Beide Gruppen zeigten keine signifikante Änderung der Werte während der ersten Therapiephase, der Therapiepause und der zweiten Therapiephase. Lediglich einzelne Patienten erreichten Werte über 15o ng/1oo ml, vor allem während der zweiten Therapiephase (Abb. 8 und Tab. 4). Gegen Ende der HCG Therapie stiegen die mittleren Plasma-DHT-Werte wieder leicht an und lagen am Ende des Beobachtungszeitraumes mit 9o ± 48 ng/1oo ml wieder in Höhe der Ausgangswerte vor HCG Stimulation (98 ± 25 ng/1oo ml), wie auch Abbildungen 8, 9 und 1o zeigen.

Bei DHT läßt sich also eine Gruppeneinteilung wie bei Testosteron nicht erkennen. Auch eine ähnlich starke Reaktion - positiv wie negativ- auf die HCG Stimulation blieb aus.

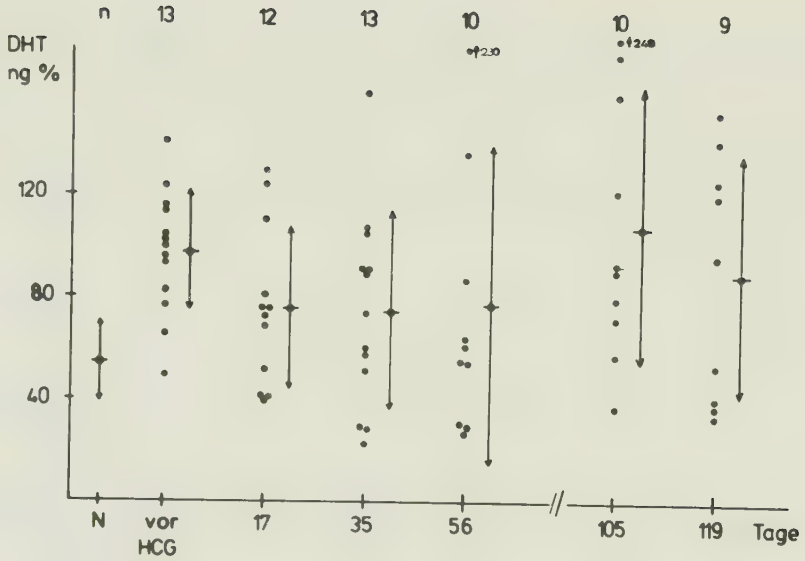

Abb. 8: Plasma-DHT Spiegel (Mittelwerte ± s) der 13 Patienten vor und während HCG Behandlung, N = Normalgruppe

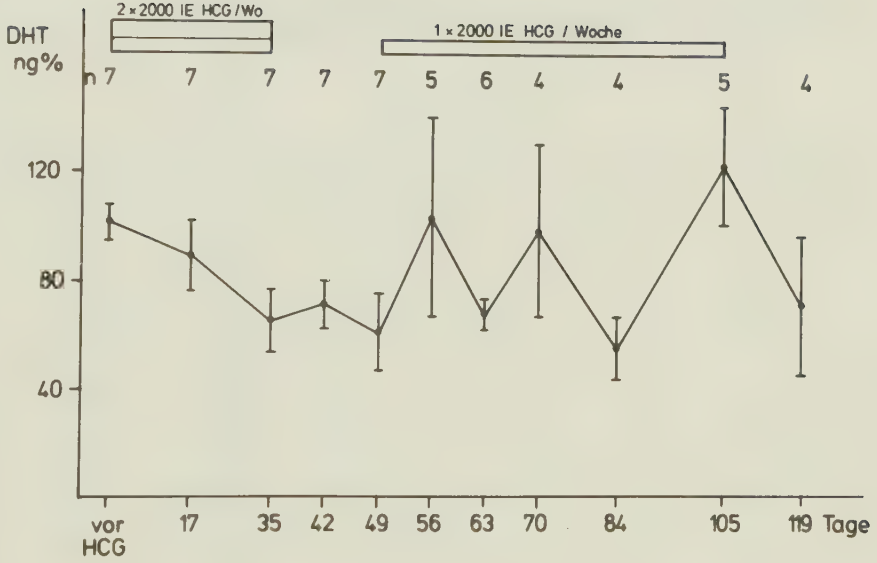

Abb. 9: Plasma-DHT Spiegel (Mittelwerte ± SEM) vor und während HCG Behandlung - Gruppe 1

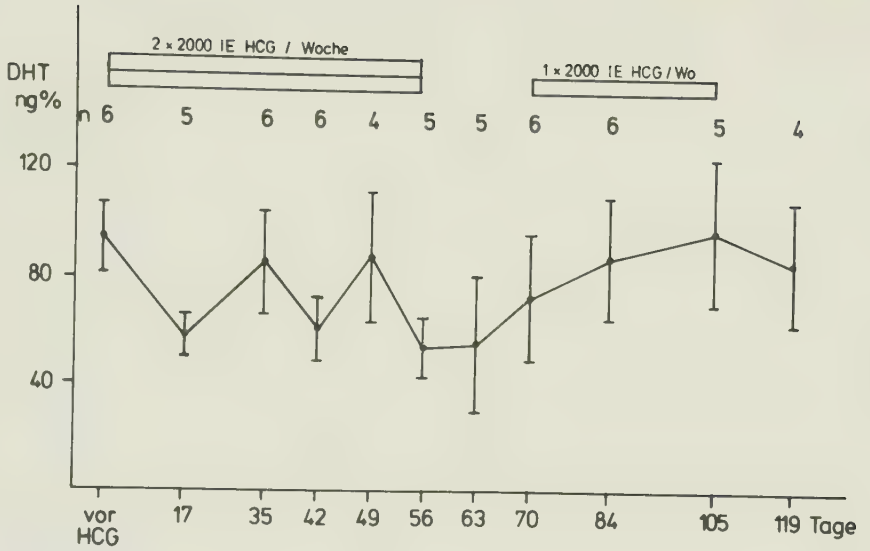

Abb. 1o: Plasma-DHT Spiegel (Mittelwerte ± SEM) vor und während HCG Behandlung - Gruppe 2

Pat.	J.G.	H.J.	F.S.	D.K.	E.B.	G.M.	K.A.	B.F.	B.Z.	W.R.	F.H.	L.K.	W.R.
vor HCG	116	115	124	83	94	96	77	1o1	5o	142	66	1o3	1o4
nach HCG													
17	13o	69	125	112	76	73	4o	-	41	76	81	52	41
35	9o	3o	92	1o7	58	6o	23	74	51	92	1o8	29	161
42	68	92	43	1o3	39	8o	72	1o1	42	39	8o	21	75
49	46	44	64	5o	36	145	34	79	37	82	-	-	151
56	55	23o	61	-	137	-	3o	55	64	88	-	31	28
63	52	93	69	54	67	-	69	35	27	-	16o	34	16
7o	57	-	47	186	1oo	-	-	27	38	4o	185	92	44
84	67	74	28	-	45	-	-	161	131	46	43	23	112
1o5	161	58	123	91	177	-	-	-	8o	198	94	38	72
119	154	34	38	121	127	-	-	-	41	-	143	54	97
Tage	Gruppe 1							Gruppe 2					

Tabelle 4: Plasma-DHT-Werte (ng/1oo ml) vor und nach HCG Behandlung

	Gruppe 1 + 2	n	Gruppe 1	n	Gruppe 2	n
vor HCG	98 ± 25	13	1o1 ± 18	7	94 ± 32	6
nach HCG						
17	76 ± 32	12	89 ± 34	7	58 ± 19	5
35	75 ± 39	13	65 ± 32	7	85 ± 46	6
42	66 ± 26	13	71 ± 24	7	6o ± 3o	6
49	7o ± 42	11	6o ± 39	7	87 ± 47	4
56	78 ± 63	1o	1o3 ± 82	5	53 ± 25	5
63	61 ± 4o	11	67 ± 15	6	54 ± 59	5
7o	82 ± 6o	1o	98 ± 63	4	71 ± 6o	6
84	73 ± 47	1o	54 ± 21	4	86 ± 56	6
1o5	1o9 ± 54	1o	122 ± 49	5	96 ± 6o	5
119	9o ± 48	9	75 ± 51	4	84 ± 46	5

Tage

Tabelle 7: DHT-Spiegel im Plasma (Mittelwerte ± s) bei den Patienten der Gruppe 1 + 2 vor HCG Gabe und 17 - 119 Tage nach HCG Gabe (Therapiepause Gruppe 1 vom 35. - 49. Tag, Gruppe 2 vom 56. - 7o. Tag)

III. 5α Androstan 3α, 17β diol (A-diol)

Ebenso wie bei DHT lagen bei den dreizehn Dialysepatienten die Plasma-A-diol-Werte vor der Behandlung mit HCG im Durchschnitt deutlich über den Werten der Kontrollgruppe normaler Männer (2o ± 9,5 ng/1oo ml zu 11,8 ± 4,7 ng/1oo ml). Dabei fiel aber eine sehr starke Streuung der einzelnen Werte auf (Abb. 11).

Ähnlich wie bei Testosteron erhöhten sich die durchschnittlichen A-diol-Plasmakonzentrationen unter HCG Behandlung. Nach 17 Tagen lagen die Werte bei 3o ± 13 ng/1oo ml und nach 35 Tagen bei 37 ± 3o ng/1oo ml. Hierbei fiel auf, daß vier Patienten relativ hohe A-diol-Plasmaspiegel hatten (Abb. 11 und Tab. 5). Bei diesen Patienten fiel aber die hohe A-diol-Plasmakonzentration während der späteren Behandlungszeit wieder ab. Statistisch war jedoch die durchschnittliche A-diol-Erhöhung nach 17 Tagen nicht signifikant verschieden von den vor HCG Zufuhr gemessenen Werten. Dies gilt auch für die später gemessenen Werte, wenn die vier Patienten mit den hohen Werten nicht berücksichtigt werden.

Im weiteren Verlauf wurden noch dreimal ähnlich hohe Werte beobachtet (Abb. 11 und Tab. 5). Am Ende der 63tägigen Beobachtungszeit lagen die durchschnittlichen A-diol-Spiegel in Höhe der Ausgangswerte (23 ± 15 ng/1oo ml zu 2o ± 9,5 ng/1oo ml)(Abb. 11 und Tab. 8).

Anders als bei DHT läßt sich bei A-diol auch ein Ansprechen der Therapie im Sinne der bei Testosteron getroffenen Gruppeneinteilung erkennen. Wie die Testosteronwerte, steigen auch die A-diol-Werte in Gruppe 1 bis zum 35. Tag an und fallen dann nach Absetzen der HCG Therapie prompt

ab. Nach Beginn der verminderten HCG Therapie (1 x 2ooo IE HCG/Woche) steigen die Werte noch einmal leicht an, erreichen aber nicht mehr die Höhe wie unter der doppelt so starken Anfangstherapie (Abb. 12). Das gleiche gilt, mit Ausnahme des 42. Tages, auch für die zweite Gruppe (Abb. 13).

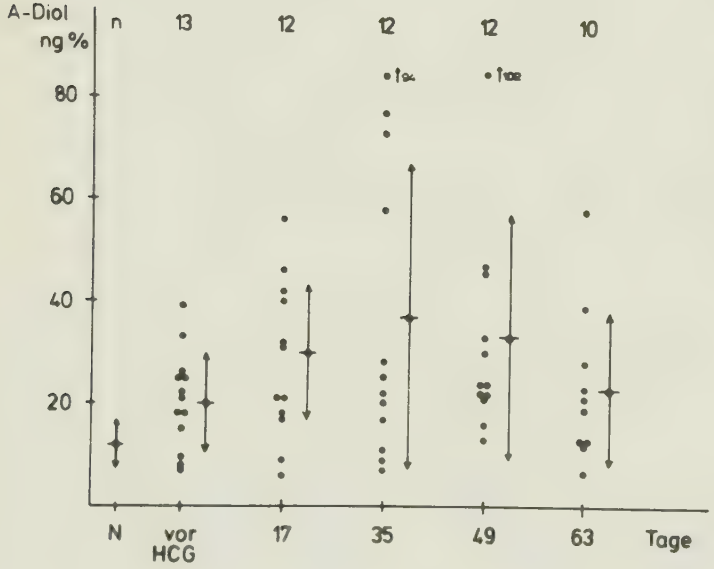

Abb. 11: Plasmaandrostandiolwerte (Mittelwerte ± s) der 13 Patienten vor und während HCG Behandlung
N = Normalgruppe

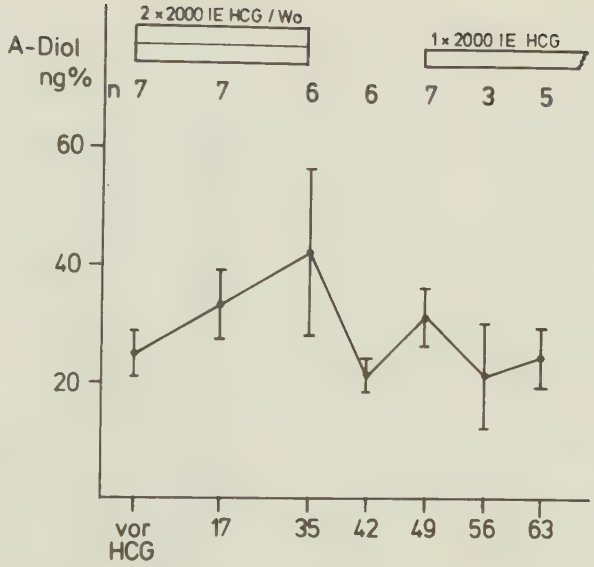

Abb. 12: Plasmaandrostandiolspiegel (Mittelwerte ± s) vor und während HCG Behandlung - Gruppe 1

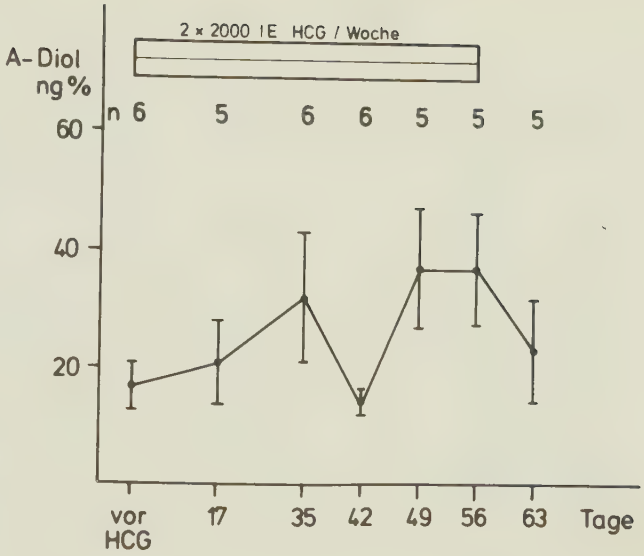

Abb. 13: Plasmaandrostandiolspiegel (Mittelwerte ± s) vor und während HCG Behandlung - Gruppe 2

Pat.	J.G.	H.J.	F.S.	D.K.	E.B.	G.M.	K.A.	B.F.	B.Z.	W.R.	F.H.	L.K.	W.R.
vor HCG	39	22	26	18	25	7	25	8	9	33	15	18	21
nach HCG													
17	31	56	46	4o	21	21	18	-	6	17	42	32	9
35	28	7	94	77	-	22	25	2o	9	17	58	11	73
42	3o	24	14	17	2o	2o	-	17	6	2o	25	5	11
49	3o	21	47	24	46	13	33	24	22	1o2	-	16	22
56	12	-	4o	-	-	-	12	18	3o	4o	-	72	24
63	28	19	13	-	39	-	21	12	58	-	13	23	7
Tage													
	Gruppe 1							Gruppe 2					

Tabelle 5: Plasma-A-diol-Werte (ng/1oo ml) vor und nach HCG Behandlung

	Gruppe 1 + 2	n	Gruppe 1	n	Gruppe 2	n
vor HCG	2o ± 1o	13	25 ± 1o	7	17 ± 9	6
nach HCG						
17	3o ± 13	12	33 ± 15	7	21 ± 15	5
35	37 ± 36	12	42 ± 35	6	32 ± 27	6
42	17 ± 7	12	21 ± 6	6	14 ± 8	6
49	33 ± 24	12	31 ± 13	7	37 ± 36	5
56	31 ± 26	8	21 ± 16	3	37 ± 21	5
63	23 ± 15	1o	24 ± 1o	5	23 ± 21	5
Tage						

Tabelle 8: Androstandiolspiegel im Plasma (Mittelwerte ± s) bei den Patienten der Gruppe 1 + 2 vor HCG Gabe und 17 - 119 Tage nach HCG Gabe (Therapiepause Gruppe 1 vom 35. - 49. Tag, Gruppe 2 vom 56. - 7o. Tag)

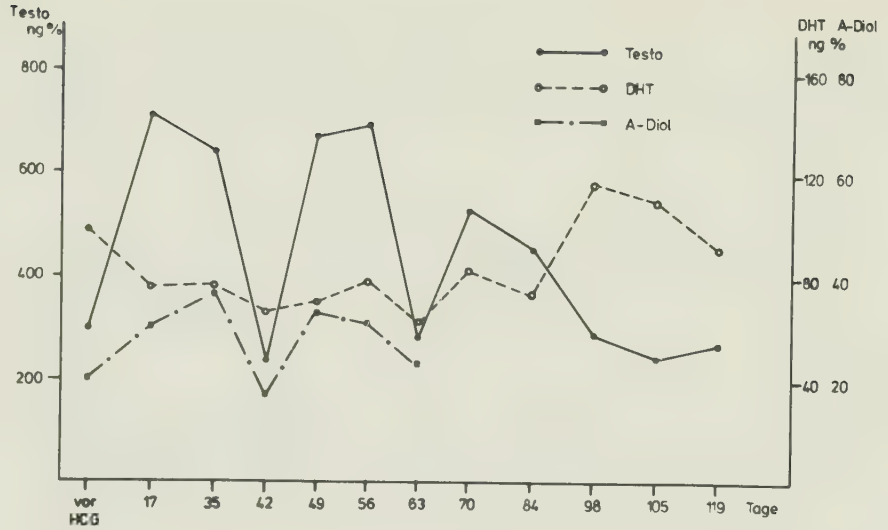

Abb. 14: Durchschnittswerte von Testosteron, DHT und A-diol vor und während HCG Behandlung - Gruppe 1 + 2

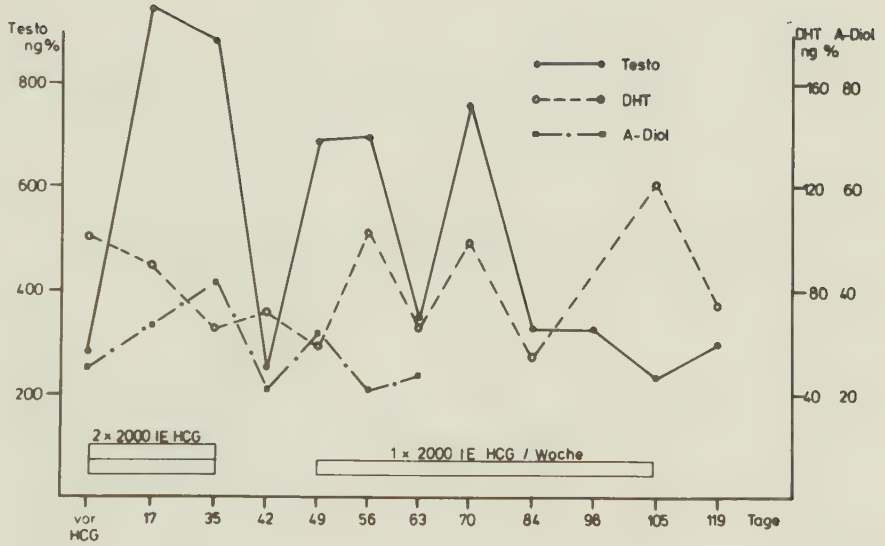

Abb. 15: Durchschnittswerte von Testosteron, DHT und A-diol vor und während HCG Behandlung - Gruppe 1

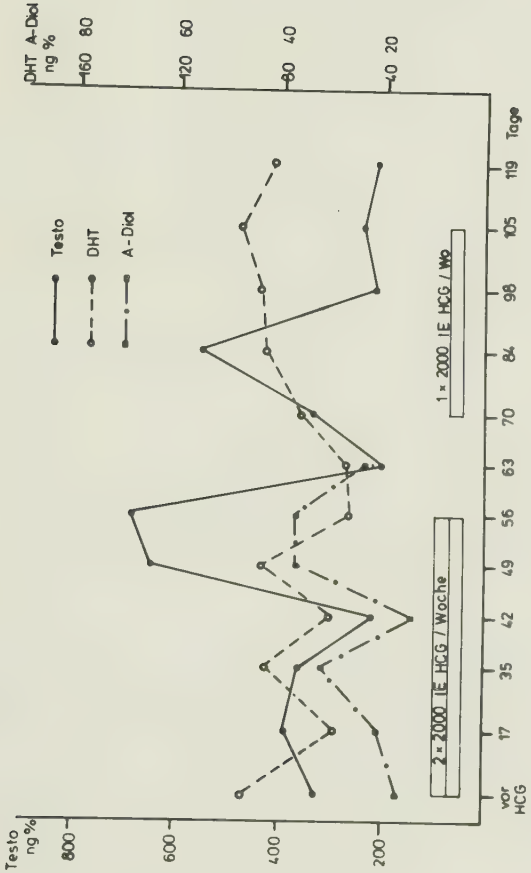

Abb. 16: Durchschnittswerte von Testosteron, DHT und A-diol vor und während HCG Behandlung - Gruppe 2

	Gruppe 1 (n = 7)		Gruppe 2 (n = 6)	
	LH	FSH	LH	FSH
vor HCG	7,7 ± 4,8	8,4 ± 4,5	16,1 ± 1o,8	19,6 ± 17,3
nach HCG				
17	34,1 ± 9,8	2,1 ± o,9	33,7 ± 4,4	1o,6 ± 14,6
35	3o,3 ± 6,o	o,9 ± o,4	31,6 ± 3,9	9,1 ± 15,8
42	12,3 ± 13,5	2,7 ± 3,8	17,9 ± 12,8	15,8 ± 19,6
49	6,3 ± 1,7	8,3 ± 6,7	25,2 ± 2,6	16,5 ± 28,2
56	5,1 ± 1,2	6,9 ± 4,5	28,2 ± 7,3	13,1 ± 8,6
63	7,7 ± 2,4	3,2 ± 2,9	11,5 ± 6,o	13,o ± 8,9
77	9,6 ± 2,5	1,5 ± 1,7	18,2 ± 7,1	26,8 ± 18,7
91	9,o ± 1,9	2,o ± 2,5	15,5 ± 5,3	17,7 ± 11,7
1o5	1o,9 ± 1o,4	1,1 ± o,6	14,o ± 8,5	18,5 ± 13,7
119 Tage	8,7 ± 1,9	o,5 ± o,5	12,9 ± 9,4	17,9 ± 16,1
Normal-kollektiv ohne HCG	2,25 ± 1,o	4,73 ± 1,o		

Tabelle 9: Serumgonadotropine (LH, FSH: MW ± s) bei Dauerdialysepatienten der Gruppe 1 und 2 vor und 17 - 119 Tage nach Gabe von HCG (Primogonyl^{R}) (Therapiepause Gruppe 1 35. - 49. Tag, Gruppe 2 56. - 7o. Tag)

Pat.	Alter		Menge ml	Zahl/ml in Mill.	Fruktose ug/ml	normal	beweglich
J.G.	31	v	2,5	21,o	--	5o %	5o %
		n	2,o	5,5	2o75	62 %	5o %
H.J.	36	v	4,o	wenige	2768	81 %	--
		n	4,5	wenige	223o	81 %	--
F.S.	3o	v	x	x	x	x	x
		n	4,o	6,5	453o	52 %	5o %
D.K.	39	v	x	x	x	x	x
		n	5,o	2,5	2257	55 %	6o %
F.H.	35	v	2,o	69,o	18o8	75 %	2o %
		n	1,5	92,o	1341	46 %	3o %
L.K.	53	v	3,5	o,o	--	--	--
		n	x	x	x	x	x
R.Z.	25	v	x	x	x	x	x
		n	o,5	3o,o	--	5o %	1o %
E.B.	48	v	o,2	36,o	15oo	46 %	1o %
		n	1,o	o,o	--	--	--
normal			1,5	5o,o	15oo	7o %	7o %

Tabelle 1o: Spermiogrammbefunde bei 8 Dialysepatienten vor (v) und nach (n) viermonatiger HCG Behandlung (x = kein Ejakulat)

F. D I S K U S S I O N

Die vorliegenden Befunde der Untersuchungen stehen in guter Übereinstimmung mit denen anderer Autoren, die bei Dialysepatienten ohne HCG Behandlung ebenfalls stark erniedrigte Testosteronwerte beschrieben haben (5, 8, 13, 14, 15, 16, 27, 38, 45, 46, 56). Die ebenfalls von diesen Autoren und in gesonderten Untersuchungen auch von anderen Autoren (1o) gefundenen leicht erhöhten LH- und FSH-Spiegel ergaben sich auch bei unseren Untersuchungen.

Zur Abklärung der Fertilitätsstörungen wurden, wie bereits erwähnt, bei acht Patienten Spermiogramme angefertigt. Dabei zeigte sich eine kombinierte Fertilitätsstörung im Sinne einer Parvisemie, Azoospermie oder Oligozoospermie, Teratospermie und Asthenospermie. Nur bei einem Patienten lag die Spermienzahl und der prozentuale Anteil normal geformter Spermien im Ausstrich im unteren Normbereich. Ähnliche Befunde finden sich auch bei anderen Autoren (5, 7, 13, 14, 16, 28, 35, 45, 46, 51, 53, 55, 56).

Als Ursache für obengenannte Veränderungen (stark erniedrigte Plasma-Tesotsteronwerte, leicht erhöhte LH- und FSH-Werte und Fertilitätsstörungen) ist wohl in erster Linie eine schwere Schädigung der Leydigzellen anzunehmen. Dafür sprechen auch die Ergebnisse von histologischen Untersuchungen am Hodenparenchym chronisch nierenkranker männer. Hierbei fand sich eine Rarifizierung und Hypoplasie der Leydigzellen. Daneben ergaben sich außerdem Veränderungen wie eine Reifungshemmung zweiten bis dritten Grades, mäßiggradige Gefäßveränderungen im Sinne einer Arteriosklerose und Veränderungen des Hodenstromas im Sinne einer mäßigen Hodenatrophie bei ausgedehnter inter-

und peritubulärer Fibrose (5, 7, 48). Diese Befunde erklären auch das mangelhafte Ansprechen der Leydigzellen auf eine kurzzeitige hochdosierte Stimulation mit HCG, wie sie früher beschrieben wurde (38, 46).

Auch bei den hier vorliegenden Ergebnissen zeigt sich ein ähnliches Verhalten. Zwar werden durch die langdauernde, hochdosierte HCG Zufuhr normale Testosteronspiegel erreicht, aber nach Absetzen der HCG-Zufuhr fallen diese sofort wieder ab, beziehungsweise können durch eine reduzierte Dosis nicht auf dem normalen Niveau gehalten werden und gehen schließlich auf das stark erniedrigte Ausgangsniveau zurück. Außerdem zeigt sich im Vergleich zu dem bei Normalpersonen beschriebenen Anstieg nach Stimulation mit HCG (43) in den meisten Fällen nur ein mangelhafter Anstieg bei den Dialysepatienten. Dies wird von anderen Autoren bestätigt (38, 46).

Andererseits machen die wenigen Werte, vor allem in Gruppe 1, die auf ein fast normales Ansprechen schließen lassen, deutlich, daß bei den Patienten eine unterschiedlich starke Schädigung der Leydigzellen vorliegen muß. Verantwortlich für diese Veränderungen ist wohl eine urämisch toxische Schädigung der Leydigzellen, die durch die bisher übliche Dauerdialysebehandlung nicht beseitigt werden kann. Hingegen findet sich nach erfolgreicher Nierentransplantation eine Besserung oder Normalisierung der Befunde (38, 45, 56), wenn nicht langdauernde Hämodialysebehandlung zu einer fortschreitenden Fibrosierung geführt hat. Dies spricht für die Theorie einer urämisch toxischen Schädigung.

Auffallend ist das frühzeitige Auftreten dieser Schädigungen. In vergleichenden Untersuchungen mit unterschied-

lichem Patientenkollektiv konnte eine zeitliche Abhängigkeit der Veränderungen vom Schweregrad der Niereninsuffizienz aufgezeigt werden (5, 15, 56). Danach sind erste pathologische Befunde bereits bei einem Ansteigen der Serumkreatinenspiegel auf mehr als 3 mg% zu erwarten.

Bei der vorliegenden Untersuchung fällt ein Zusammenhang zwischen Anzahl der Dialysen und Ansprechbarkeit der HCG Behandlung auf. So ist bei Gruppe 1, die auf die Behandlung schneller angesprochen hat, die durchschnittliche Dialyseanzahl (11o) niedriger als bei Gruppe 2 (229), die nur langsam auf die HCG Stimulation reagierte.

Um die Frage zu klären, ob die Umwandlung von Testosteron in die biologisch wahrscheinlich wirksameren Metaboliten DHT und 5 A-diol gestört ist oder nicht, wurden bei der vorliegenden Untersuchung diese zwei Hormone mitbestimmt. Andere Untersuchungen aller drei Hormone bei gleicher Fragestellung sind nicht bekannt. Lediglich bei Voruntersuchungen aus unserem Arbeitskreis fanden sich erniedrigte Plasma-DHT-Spiegel, die sich nach HCG Gabe parallel zu den Plasma Testosteronspiegel verhielten (46).

Im Gegensatz dazu ergaben siese Untersuchungen deutlich erhöhte DHT- und A-diol-Werte bereits vor HCG Gabe. Während die A-diol-Werte eine - wenn auch abgeschwächte - Prallelität zu den Testosteronwerten unter HCG Behandlung erkennen ließen erfolgte bei DHT von wenigen Ausnahmen abgesehen kein signifikanter Anstieg der Werte bei gleichzeitigem Ansprechen der Testosteronspiegel auf die HCG Therapie.

Ausgehend von diesen Ergebnissen muß eine mangelhafte Metabolisierung von Testosteron zu A-diol und vorallem

zu DHT angenommen werden. Die auffallende Erhöhung der DHT- und A-diol-Werte schon vor Beginn der Behandlung dürfte auf eine Akkumulation dieser Metaboliten bei gestörter Nierenfunktion zurückzuführen sein.

Durch diese hohen Ausgangswerte läßt sich auch eine andere Frage beantworten. Die basale LH- und FSH-Sekretion ist bei diesen Patienten leicht erhöht, wie von anderen Autoren ebenfalls beschrieben (9, 13, 16, 55). Funktionsprüfungen gaben keinen Hinweis auf eine hypophysäre Insuffizienz (28, 38). Dennoch reicht die Gonadotropinsekretion offenbar nicht aus, um eine Normalisierung der Spermiogenese und der Leydigzellfunktion aufrecht zu erhalten. Die LH-Spiegel müßten Werte von 3o - 4o mU/IRP/2/ml erreichen, um die Testosteronspiegel auf Normalwerte anheben zu können. Das ergibt sich aus den vorliegenden Messungen der LH-Spiegel nach exogener Zufuhr von HCG.

Die hohen Ausgangswerte von DHT und A-diol erklären den im Vergleich zum Feedback-Regulator Testosteron inadäquaten Anstieg der Gonadotropine. Diese Testosteronmetaboliten üben offensichtlich in ihrer hohen Konzentration einen negativen Feedback auf die Gonadotropinsekretion aus. Da diese Metaboliten ebenfalls biologisch wirksam sind, machen die hohen DHT- und A-diol-Werte auch verständlich, warum bei Dialysepatienten keine eindeutigen klinischen Zeichen eines Androgenmangels vorliegen.

Bei der Fertilitätsuntersuchung ergab sich nach Beendigung der HCG Therapie keine signifikante Besserung oder Normalisierung der Befunde.

Subjektiv gaben neun von dreizehn Patienten eine Besserung des Befindens unter der HCG Therapie an. Sie bestätigten

eine Zunahme des Appetits, der Leistungsfähigkeit, der Stimmungslage sowie der vita sexualis. Dagegen zeigten Körpergewicht, Serum-Eiweißspiegel, Hämoglobin und Hämatokrit keine signifikante Änderung im Vergleich zu den vorher erhobenen Befunden (Tab. 1 + 2).

Das Ausbleiben eines klinisch meßbaren Therapieerfolges unter langdauernder HCG Gabe zeigt, daß es nicht möglich ist, mit einer einwöchentlichen HCG Dosis von 1 x 2ooo IE/Woche i.m. eine anhaltende Normalisierung des Testosteronspiegels zu erreichen. Auch ist bei intramuskulärer Injektion von HCG über einen längeren Zeitraum die Frage einer Antikörperbildung nicht endgültig zu beantworten. Eine intravenöse Applikation von HCG verbietet sich aber auf jeden Fall wegen der möglichen Antikörperbildung und der Gefahr der Antigen-Antikörper-Reaktion bei wiederholten Injektionen.

Als Alternative bleibt, den Patienten direkt mit Androgenen zu substituieren, um dadurch Impotenz und Libidoverlust zu bessern. Dieser Weg wurde auch schon eingeschlagen, aber auch hier treten deutliche Nebenwirkungen auf. Die Hodenatrophie und mangelhafte Spermiogenese werden verstärkt, und außerdem klagen die Patienten über Priapismus sowie über eine unangenehme Steigerung der Libido und Potenz.

Es scheint also bisher keine Therapie in der Lage zu sein, die durch langdauernde Hämodialysebehandlung entstehenden objektiven und subjektiven Beschwerden der Patienten zu beseitigen.

G. ZUSAMMENFASSUNG

An dreizehn männlichen Dialysepatienten im Alter von 25 bis 65 Jahren wurde in einer längerdauernden Versuchsreihe die Wirkung von Gonadotropinen (HCG, Primogonyl^{R}) untersucht.

In der ersten Therapiephase erhielten die Patienten zunächst 2 x 2ooo IE Primogonyl^{R} und nach einer zwei- bis dreiwöchigen Pause 1 x 2ooo IE Primogonyl^{R} wöchentlich. Vor der HCG Therapie und während der viermonatigen Behandlung wurden in ein- bis zweiwöchentlichen Abständen Testosteron-, DHT- und A-diol-Spiegel radioimmunologisch bestimmt. Dabei konnte als Therapiefolge festgestellt werden:

Die Testosteronspiegel waren von Beginn der Therapie stark erniedrigt. Unter der Behandlung kam es zu einem verzögerten und inadäquaten Anstieg der Testosteronspiegel auf Werte, wie sie bei gesunden Männern ohne HCG Behandlung gefunden werden. In der Therapiepause fielen die Testosteronwerte sofort wieder ab. Mit der reduzierten Dosis während der zweiten Therapiephase war es nicht möglich, eine anhaltende Erhöhung der Testosteronwerte zu erzielen. DHT- und A-diolspiegel waren vor der Behandlung erhöht. Während die DHT-Werte unter HCG Gabe leicht zurückgingen, zeigten die A-diolwerte eher eine Verlaufsform wie die Testosteronwerte.

Die Gonadotropinspiegel der Patienten - von einem anderen Arbeitskreis bestimmt - ergaben vor Beginn der Behandlung stärker erhöhte LH-Spiegel und leicht erhöhte FSH-Spiegel. Unter der Therapie, vor allem während der zweiten Thera-

piephase, gingen diese Werte leicht zurück. Das Absinken der FSH-Spiegel während der HCG Zufuhr ist wahrscheinlich auf den hemmenden Einfluß der steigenden Testosteronspiegel zurückzuführen.

Klinisch konnte trotz eines subjektiv besseren Befindens der Patienten objektiv keine wesentliche Änderung im Vergleich zu den vorher erhobenen Befunden festgestellt werden. Das gilt sowohl für die klinisch chemischen Daten von Körpergewicht, Serumeiweißspiegel, Hämoglobin und Hämatokrit als auch für die bei acht Patienten untersuchten Spermiogramme.

Auf Grund dieser Befunde muß angenommen werden, daß bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine schwere urämisch toxische Schädigung des Leydigzellsystems vorliegt. Diese kann offenbar durch die Dauerdialysebehandlung nicht beseitigt werden. Der im Vergleich zu den stark erniedrigten Testosteronspiegeln inadäquate Anstieg der Gonadotropine könnte durch einen negativen Feedback-Effekt der Testosteronmetaboliten erklärt werden, wobei eine Akkumulation dieser Abbauprodukte (DHT und A-diol) durch die Ausscheidungsstörung der Niere bedingt wäre.

Es bleibt also festzuhalten, daß bei dem untersuchten Patientenkollektiv durch eine Langzeittherapie mit HCG die Plasmatestosteronspiegel nicht auf Dauer so verbessert werden konnten, daß diese im Normbereich gesunder Männer liegen.

H. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ABRAHAM, G. E.: Reliability Criteria für Steroid Radioimmunoassay
RIA of Steroid Hormones, Hrsg. D. Gupta, Verlag Chemie Weinheim 9-17 (1975)

2. ARRIGUCCI, A., SERIO, M.: A Theoretical Approach to Automatic Calculation of Radioimmunoassay Results
RIA of Steroid Hormones, Hrsg. D. Gupta, Verlag Chemie Weinheim 19-25 (1975)

3. ATTANASIO, A., GUPTA, D.: Simultaneous RIA of Estrogens and Androgens in Plasma of Prepubertal Children
RIA of Steroid Hormones, Hrsg. D. Gupta, Verlag Chemie Weinheim 91-1oo (1975)

4. BIRD, C. E., CHOONG, A., KNIGHT, L. and CLARK, A. F.: Kinetics of 5α-Androstan-3α,17β-diol Metabolites in Normal Men and Women
J. Clin. Endocr. Met. 38, 372-375 (1974)

5. BUNDSCHU, H. D., LÜDERS, G. und DÜRR, F.: Zur Frage der Fertilität chronisch Nierenkranker
Andrologie 2, 155-16o (197o)

6. BUNDSCHU, H. D., LÜDERS, G., HELLER, S. und DÜRR, F.: Hypogonadismus bei chronischer Niereninsuffizienz
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 76, 876 (197o)

7. BUNDSCHU, H. D., LÜDERS, G. und DÜRR, F.: Morphologische Veränderungen an den Gonaden hämodilysierter, chronisch nierenkranker Männer
VIII. Symposium der Geschaft für Nephrologie, Hrsg. R. Heintz, H. Holzhüter, Aachen: 377-383 (1971)

8. BUNDSCHU, H. D. und GUPTA, D.: Über das Verhalten des Plasmatestosterons bei Männern unter intermittierender Dauerdialysebehandlung
Klin. Wschr. 5o, 711-712 (1972)

9. BUNDSCHU, H. D., HELLER, S. und LIEBICH, R.: Über das Verhalten der Gonadotropinspiegel während der Dialysebehandlung und im Dialyseintervall
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 8o, 7o3 (1974)

1o. BUNDSCHU, H. D., PFEIFFER, E. H., EICHNER, M. and HAYDUK, K.: Testicular Androgen Produktion under Long-term HCG Treatment in Adults with Chronic Renal Failure
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 193, 141 (1975)

11. BUNDSCHU, H. D., REICHENMILLER, H. E. und SUCHENWIRTH, R.: Das morphologische Bild der urämischen Myopathie
Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der Niereninsuffizienz, V. Symposium Innsbruck 1974; Verlag C. Bindernagel, Friedberg, 46o-471 (1975)

12. BUNDSCHU, H. D., RAGER, K., HELLER, S., HAYDUK, K., PFEIFFER, E. H., LÜDERS, G. und LIEBAU,G.: Auswirkungen einer langdauernden exogenen Gonadotropinzufuhr auf die testikuläre Insuffizienz bei Dauerdialysepatienten Klin. Wschr. 54, 1o39-1o46 (1976)

13. CHEN, Y.C., VIDT, D. G., ZORN, E. M., HALLBERG, M. C. and WIELAND, R. G.: Pituitary-Leydig-Cell-Function in Uramic Males J. Clin. Endocr. 31, 14-17 (197o)

14. ELSTEIN, M., SMITH, E. K. M.,and CURTIS, J. R.: Reproductive Potential of Patients Treated by Maintenance Hemodialysis Brit. Med. J. II, 734-736 (1969)

15. GEISTHÖVEL, W. and BAHLMANN, J.: Studies on the Pituitary-Testicular Axis in Patients with Chronic Renal Failure Acta Endocr. (Kbh.) Suppl. 193, 142 (1975)

16. GUERARA, A., VIDT, D.G., ZORN, E. M., HALLBERG, M. C. and WIELAND, R. G.: Serum Gonadotropin and Testosterone Levels in Uremic Males Undergoing Intermittent dialysis Metabolism 18, 1o62-1o66 (1969)

17. GUPTA, D.: Seperation and Estimation of Testosterone and Epitestosterone in the Urine of Pre-Pubertal Children Steroids 1o, 457-471 (1967)

18. GUPTA, D.: Inhärente Tendenz zur Weiblichkeit Sexualmedizin 2, 58-74 (1974)

19. GUPTA, D.: Changes in the Gonadal and Adrenal Steroid Patterns During Puberty
Clin. Endocrin. Metabol. 4, 27-56 (1975)

2o. GUPTA, D., MC CAFFERTY, E. M., RAGER, K., JENDRICKE, K. and BIERICH, J.: Dihydrotestosterone in Adolescent Males Plasma With Normal and Abnormal Gonadal Development
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 155, 68 (1971)

21. GUPTA, D., HUENGES, R. and RAGER, K.: Studies in Testosterone-Protein Reactions in Children in Relation to Their Sexual Maturation
Acta endocr., Copenh., Suppl. 152, 24 (1971)

22. GUPTA, D. and BUNDSCHU, H. D.: Testosterone and its Binding in the Plasma of Male Subjects with Chronic Renal Failure
Clin. Chim. Acta 36, 479-486 (1972)

23. GUPTA, D., MC CAFFERTY, E. and RAGER, K.: Plasma 5α-dihydrotestosterone (17β-Hydroxy-5α-androstan-3-one) in Adolescent Males at Different Stages of Sexual Maturation
Steroids 19, 411-431 (1972)

24. GUPTA, D., ATTANASIO, A. and RAAF, S.: Plasma Estrogen and Androgen Concentrations in Children During Adolescence
J. Clin. Endocrinol. Metab. 4o, 636-643 (1975)

25. HAENSCH, R.: Männliche Fertilitäts- und Potenzstörungen
diagnostik 4, 116-118 (1971)

26. HELLER, S., BUNDSCHU, H. D. und LÜDERS, G.: In vitro Untersuchungen zur Klärung des Hypogonadismus bei chronischer Niereninsuffizienz Fortschritte der Andrologie, Fortschritte der Fertilitätsforschung, Berlin Vol. 2, 87-89 (1971)

27. HRUBESCH, M., WAGNER, H., BÖCHEL, K., GROTE, G., WENNING, N., ADAMS, M. und LOEW, H.: Störung der Hypophysenfunktion bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter intermittierender Hämodialyse (nicht veröffentlicht)

28. HRUBESCH, M. WAGNER, H. KÖKKEL, K., GROTE, G., WESSELS? F. und LOEW, H.: Hypophysen-Gonaden Regulation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Dauerhämodialyse Med. Welt 24, 683 (1973)

29. HUNTER, W. M., EDMOND, P., WATSON, G. S., MC LEAN, N.: Plasma LH- and FSH Levels in Subfertile Men J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 74o-749 (1974)

3o. ISUGURI, K.,FUKUTANI, K., TAKAYASU, H., WAKABAYASHI,K. and TAMAOKI, B.: Age Related Changes in Serum LH- and FSH Levels in Normal Men J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 955-957 (1974)

31. JAMES, V. H. T.: Basis Concepts of Steroid Radioimmunoassay Radioimmunoassay of Steroid Hormones, Hrsg. D. Gupta, Verlag Chemie Weinheim 1-8 (1975)

32. KLEMM, W., LIEBICH, H. M. and GUPTA, D.: Plasma Levels of 5α-Androstan-3α,17β-diol in Boys During Adolescent Growth
J. Clin. Endocrinol. Metabol. 42, 514-519 (1976)

33. KLEY, H. K., NIESCHLAG, E., WIEGELMANN, W. and KRÜSKEMPER, H. L.: Oestrone, Oestradiol and Testosterone in Normal and Hypogonadal Men Following LH-RH or HCG Stimulation
Acta endocr. 81, 616-622 (1976)

34. LINDENMEYER, D., STEIN, G. und TAMM, J.: Der Einfluß intravenös verabfolgter HCG- und HMG-Infusionen auf den Plasma LH/FSH Spiegel bei männlichen Personen
Klin. Wschr. 52, 531-536 (1974)

35. LINDSAY, R. M., BOYLE, I. T., LUKE, R. G. and KENNEDY, A. C.: The Endocrine Status of the Regular Dialysis Patient
EDTA 5, 23o-231 (1968)

36. LITTMANN, K.-P. und GERDES, H.: Testosterontagesrhythmik und HCG Stimulation bei akuten und chronischen Lebererkrankungen
Klin. Wschr. 5o, 1123-1126 (1972)

37. MAURER, W., VOLKWEIN, U. and TAMM, J.: The Effect of Intravenously Administered Human Chorion Gonadotropin on Plasma Levels of Testosterone and 5α-Dihydrotestosterone in Normal Male Subjects
Acta endocr. 72, 615-624 (1973)

38. MIES, R., BAYER, H., FIGGE, H. and LANGE, H.: Effects of HCG and LH-RH Stimulation on Testosterone, LH and FSH Secretion in Hemodialysis Patients and After Renal Transplantation
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 193, 143 (1975)

39. MALVANO, R. and MOLLERI, E.: Methological Aspects of Steroid RIA
RIA of Steroid Hormones, Hrsg. D. Gupta, Verlag Chemie Weinheim, 27-53 (1975)

4o. NIESCHLAG, E.: RIA for Plasma Testosterone
RIA for Steroid Hormones, Hrsg. D. Gupta, Verlag Chemie Weinheim, 83-9o (1975)

41. NIESCHLAG, E., KLEY, H. K., WIEGELMANN, W., SOLLBACH, H. G. und KRÜSKEMPER, H. L.: Lebensalter und endokrine Funktion der Testes des erwachsenen Mannes
Dtsch. Med. Wschr. 98, 1281-1284 (1973)

42. NIESCHLAG, E. and LORIAUX, D. L.: RIA for Plasma Testosterone
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 1o, 164-168 (1972)

43. NIESCHLAG, E., ROHR, M., WOMBACHER, H. und OVERZIER,C.: Leydig-Zell-Funktionstest
Klin. Wschr. 49, 91-1oo (1971)

44. NIESCHLAG, E., USADEL, K. H., SCHWEDES, U. KLEY, H. K., SCHÖFFLING, K. and KRÜSKEMPER, H. L.: Alterations in Testicular Morphology and Functions in Rabbits Following Active Immunization with Testosterone
Endocrinology 92, 1142-1147 (1973)

45. PHADKE, A. G., MAC KINNON, K. J. and DOSSETOR, J. B.: Male Fertility in Uremia: Restoration by Renal Allografts
C. M. A. Journal 1o2, 6o7-6o8 (197o)

46. RAGER, K., BUNDSCHU, H. D. and GUPTA, D.: The Effect of HCG on Testicular Androgen Production in Adult Men with Chronic Renal Failure
J. Reprod. Fert. 42, 113-12o (1975)

47. RITZ, E., BUNDSCHU, H. D., MATTHEWS, C., SENGES, J., HEIMBERG, K. W., EHE, L. und AUGUSTIN, J.: Veränderungen der quergestreiften Muskulatur bei chronischer Niereninsuffizienz
Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der Niereninsuffizienz, V. Symposium Innsbruck 1974, Verlag C. Bindernagel, 472-482 (1975)

48. SCHMITT, E. W., SHEHADEH, J. and SAWIN, C. T.: Transient Gynecomastia in Chronic Renal Failure During Chronic Intermittent Hemodialysis
Am. Int. Med. 69, 73-79 (1968)

49. SPONA, J.: Der derzeitige Stand der Bestimmung gonadotroper Hormone beim Menschen
Wiener Klin. Wschr. 82, 4o4-4o6 (197o)

5o. STEINBERGER, E.: Hormonal Control of Mammalian Spermatogenesis
Physiol. Rev. 51, 1 (1971)

51. STEWART-BENTLEY, M., GAUS, D. and HORTON, R.: Regulation of Gonadal Function in Uremia
Metabolism 23, 1o65-1o72 (1974)

52. TAMM, J.: Testis
Klinische Pathophysiologie, Hrsg. Siegenthaler, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 358 (1973)

53. VETTER, P. et al.: Veränderungen des sozialen und sexuellen Verhaltens und Erlebens hämodialysierter Patienten
(in Vorbereitung)

54. VIVANCO, F., GONZALES-GANCEDO, P. and RAMOS, F.: A Simple Clinical Test for Measuring the Serum Testosterone Respons to Introvenous Infusion of Human Chorionic Gonadotrophin
Acta endocr. 73, 79o-793 (1973)

55. WAGNER, H., BÖCKEL, K., HRUBESCH, M., SCHULZ, H. und LOEW, H.: Hypogonadismus bei männlichen Dauerdialysepatienten.
Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der Niereninsuffizienz, V. Symposium Innsbruck 1974, Verlag C. Bindernagel, 341-349 (1975)

56. ZEBE, H., VOLLRATH, P., RITZ, E., BRUMER, J. VETTER,P., MALLUCHE, H. und BUNDSCHU, H. D.: Psychologische und somatische Analyse der Potenzstörungen bei urämischen und nierentransplantierten Patienten
Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der Niereninsuffizienz, V. Symposium Innsbruck 1974, Verlag C. Bindernagel, 448-46o (1975)

D A N K S A G U N G

Herrn Prof. Dr. J. R. Bierich danke ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in der Kinderklinik.

Herrn Prof. Dr. D. Gupta danke ich besonders für die Überlassung des Themas sowie für freundliche Unterstützung während meiner Tätigkeit in seinem Labor.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Oberarzt Dr. K. Rager für seine technische und wissenschaftliche Beratung.

Herrn Prof. Dr. K. Kochsiek, Medizinische Universitätsklinik Tübingen, danke ich für die Bereitstellung von Patientenserum aus seiner Abteilung.

Herrn Priv. Doz. Dr. H. D. Bundschu, Leiter der Dialysestation, danke ich für gute Zusammenarbeit und freundliche Unterstützung.

Herr Prof. Dr. S. Heller, Universitäts-Frauenklinik Tübingen, stellte freundlicherweise die von ihm bestimmten LH- und FSH-Werte zur Verfügung.

Herrn Prof. Dr. G. Lüders, Universitäts-Hautklinik Tübingen, verdanke ich die in dieser Arbeit aufgeführten Spermiogramme.

Zum Schluß danke ich Fräulein A. Berens für ihre freundliche Hilfe sowie dem gesamten Personal des "Hormonlabors" für seinen kollegialen Beistand.

L E B E N S L A U F

Am 28. Oktober 1948 wurde ich, Erhard Heinrich Pfeiffer, als Sohn des Pfarrers Helmut Pfeiffer und seiner Ehefrau Magdalene geb. Schaible in Korntal, Kreis Leonborg, geboren.

Von 1955 bis 1956 besuchte ich die Volksschule in Gelnhausen, Hessen, von 1956 bis 1959 die Volksschule in Esslingen am Neckar. 1959 trat ich dort in das Georgii-Gymnasium ein. Nach unserem Umzug nach Reutlingen besuchte ich von 1965 bis 1968 das Uhland-Gymnasium in Tübingen. Dort bestand ich am 14. Juni 1968 das Abitur.

Im Wintersemester 1968/69 immatrikulierte ich mich an der Universität Tübingen für die Fächerkombination Evangelische Theologie und Chemie. Im Sommer 197o legte ich in Tübingen die Zwischenprüfung für das Fach Chemie ab. An Stelle von Evangelischer Theologie trat ab dem Sommersemester 197o Geographie. Im Wintersemester 197o/71 studierte ich diese beiden Fächer an der Universität Stuttgart.

Für das Sommersemester 1971 erhielt ich die Zulassung zum Medizinstudium in Hohenheim; dort legte ich am 16. März 1972 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Danach kehrte ich nach Tübingen zurück, wo ich am 21. September 1973 die ärztliche Vorprüfung bestand. Am 21. Dezember 1976 schloß ich das Studium mit dem medizinischen Staatsexamen ab.